



ВОЗМОЖНОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (обзор литературы)

Е.Н. Алтанец, М.В. Медведев

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Резюме

Останніми роками рівень захворюваності на ендометріоз продовжує зростати. Проведені фундаментальні дослідження та досягнуті результати не вплинули на ефективність діагностики й лікування ендометріозу. Вона, як і раніше, залишається низькою, що пояснюється відсутністю чітких уявлень про механізм розвитку і регуляції патологічного процесу. У цій статті проведено огляд спеціалізованої літератури з метою систематизації даних про патогенез та можливості ранньої діагностики генітального ендометріозу. Підтверджено те, що ендометріоз є самостійною нозологічною одиницею з розвитком поліорганичних порушень і синдрому взаємного обтяження, різною локалізацією ендометріюїдних вогнищ, що відрізняються автономним і інвазивним ростом, зміною молекулярно-біологічних властивостей клітин як ектопічного, так і еутопічного ендометрія. Однак результати опублікованих досліджень суперечливі. Проведений аналіз літератури дозволив зробити висновок, що більш детальне вивчення молекулярно-біологічних основ ендометріозу дасть ключ до розуміння патогенезу та розробки нових ефективних методів діагностики, профілактики та лікування захворювання.

Ключові слова

Ендометріоз, патогенез, діагностика, лікування.

Несмотря на более чем вековую историю изучения, эндометриоз остается нерешенной медико-социальной проблемой. Уровень заболеваемости эндометриозом продолжает расти и в настоящее время в структуре гинекологических заболеваний занимает 3-е место, уступая лишь воспалительным заболеваниям и лейомиоме матки [1, 3, 19]. Поражая от 7 до 50% женщин фертильного возраста, эндометриоз приводит к нарушению функций органов репродуктивной системы, отрицательно влияет на

психоэмоциональное состояние женщин и значительно снижает качество жизни. У женщин, страдающих хронической тазовой болью, эндометриоз обнаруживают в 71% случаев, при бесплодии — с частотой 30-45%, а сочетание синдрома хронической тазовой боли и бесплодия связано с эндометриозом в 84% наблюдений. Актуальность проблемы эндометриоза определяется не только его высокой распространенностью. Проводимые фундаментальные исследования и достигнутые результаты не повлияли на эффективность лечения распростра-

© Е.Н. Алтанец, М.В. Медведев

ненного инфильтративного эндометриоза. Она по-прежнему остается низкой, что объясняется отсутствием четких представлений о механизме развития и регуляции патологического процесса [1, 3, 12]. Несмотря на большое количество публикаций и разработок методов диагностики, лечения и профилактики эндометриоза, до настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания [3, 15].

Традиционно эндометриоз определяют как опухолеподобный процесс дисгормональной природы, характеризующийся разрастанием вне полости матки ткани, подобной эндометрию, и приводящий к образованию спаек и/или нарушению функции пораженных органов. Последние годы его предложено рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу (эндометриозную болезнь) — хроническое заболевание с развитием полиорганных нарушений и синдрома взаимного отягощения, различной локализацией эндометриозных очагов, отличающихся автономным и инвазивным ростом, изменением молекулярно-биологических свойств клеток как эктопического, так и эутопического эндометрия [1, 3, 4]. В последнее время в мировой литературе появляется все больше сообщений о том, что эутопический эндометриоз у больных эндометриозом отличается от такового у здоровых женщин по структуре, пролиферативной активности, способности к инвазии (компоненты системы протеолиза и ангиогенеза), состоянию рецепторного аппарата, экспрессии различных генов [10].

Не вызывает сомнения, что эндометриоз относится к эстрогензависимым гинекологическим заболеваниям: он редко встречается до менархе и после постменопаузы, отмечаются его стабилизация или регресс во время беременности или при медикаментозной аменорее. Наряду с классическими представлениями о роли эстрогенов, установлено большое значение пара- и аутокринных механизмов его развития, и при разных формах эндометриоза обнаружен ряд молекулярно-биологических особенностей эутопического и эктопического эндометрия [11, 19, 21]. В связи с этим наиболее перспективным направлением в изучении этиологии и патогенеза эндометриоза признано исследование его молекулярно-биологических особенностей — выраженности процессов апоптоза, пролиферации, экспрессии факторов роста, неоангиогенеза и инвазии [12]. Выявлены достоверные различия

в состоянии эстроген- и прогестерон-рецепторных систем эндометрия больных эндометриозом и здоровых женщин. Содержание эстроген- и прогестерон-связывающих рецепторов в ткани эндометриозных очагов достоверно ниже, чем в эндометрии здоровых женщин, а также больных эндометриозом. В результате было установлено, что влияние гормонов на клеточные элементы эндометриозных очагов вторично, опосредовано активацией факторов роста и других веществ пара- и аутокринной системы и обусловлено пролиферативным потенциалом и степенью дифференцировки клеток этих очагов [3, 10, 21].

Особый интерес в последние годы приобретают исследования процессов пролиферации и апоптоза, которые являются основными факторами, регулирующими жизнедеятельность любой клеточной популяции. Координированность во времени и пространстве роста тканей организма в соответствии с этапами онтогенеза может обеспечиваться именно установлением определенного соотношения ряда стимуляторов и ингибиторов пролиферации клеток, а также определенной чувствительностью клеток к их воздействиям. Поэтому, влияя даже опосредованно и только на один или два фактора роста, можно добиться положительного эффекта в угнетении миграции и пролиферации клеток. Важную роль в клеточной пролиферации играют белки PCNA и Ki-67. Показана корреляция уровня экспрессии Ki-67 и уровня митотической активности клеток, а также других маркеров пролиферативной активности. Уровень данного маркера в эндометрии подвержен изменениям в зависимости от фазы менструального цикла. В ряде работ продемонстрировано, что в эутопическом эндометрии у больных эндометриозом и в эндометриозных очагах экспрессия Ki-67 повышена, в других исследованиях гиперэкспрессия этого маркера пролиферации не подтверждена [1, 2, 11, 16].

Процесс апоптоза регулируется несколькими группами белков, среди которых основные — Bcl-2 и Bax. Белки семейства Bcl-2 относятся к ингибиторам апоптоза, а Bax — к его индукторам. Баланс между Bcl-2 и Bax, а также родственными им другими белками является определяющим аспектом в чувствительности клеток к апоптозу. В большинстве исследований показано, что соотношение Bcl-2/Bax в очагах эндометриоза повышено, а апоптоз снижен, однако имеются и противоположные данные. Учитывая функциональную важность белков семейства



Vc1-2 в регуляции такого сложного и многостороннего процесса, как апоптоз, можно утверждать, что эти белки являются перспективной мишенью для различных манипуляций с целью воздействия на желаемую судьбу клетки. Отмечена зависимость уровня экспрессии Vc1-2 от фазы менструального цикла. Vc1-2 экспрессируется в железах эндометрия в пролиферативную и раннюю секреторную фазы, но не в поздней стадии секреции и не в менструальной фазе. Доказано, что периодичность возникновения апоптоза в клетках железистого эпителия матки связана с изменениями гормональных параметров [14, 20].

Активность клеток эндометриозных очагов сопряжена с повышенной экспрессией факторов роста. Они относятся к наиболее мощным стимуляторам клеточной пролиферации, также под действием некоторых из них активируется ангиогенез [16, 19]. К данному семейству специфических белков относят эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующие факторы роста α и β (ТФР- α и ТФР- β), фактор роста гепатоцитов и многие другие. ТФР- α и ТФР- β обладают сильным митогенным и пролиферативным эффектом, участвуют в росте и созревании клеток. ТФР- β изучен лучше и оказывает многогранное действие на пролиферацию клеток, процессы ангиогенеза, склероза. Большинство исследований выявило повышение его экспрессии в эутопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе [6].

Важную роль в патогенезе эндометриоза отводят неоангиогенезу — процессу новообразования сосудов, который является физиологическим для менструального цикла и поэтому в норме носит циклический характер (циклический ангиогенез). Установлено, что рост эндометриозных очагов является ангиозависимым и, в определенной мере, находится под контролем факторов роста, продуцируемых эндотелием микрососудов [6, 7].

Активность неоангиогенеза оценивают иммуноморфологически, выявляя уровень экспрессии факторов роста сосудов, например VEGF — гликопротеина, связывающегося только с эндотелиальными клетками и стимулирующего их пролиферацию, его рецепторов (VEGFR1 и VEGFR2), ТФР- α , основного фактора роста фибробластов (оФРФ). Определяют также плотность распределения сосудов в эндометриозных очагах и пролиферативную активность их эндотелия [6]. Также неоангиогенезу способствуют макрофаги. В ходе ангиогенеза

количество эндотелиальных клеток удваивается со скоростью почти в 100 раз большей, по сравнению с состоянием покоя. Образуются эндотелиальные почки, которые прорывают базальную мембрану сосудов, внедряются в соединительную ткань и дают начало новым сосудам. Показатели экспрессии всех указанных маркеров неоангиогенеза при эндометриозе повышены как в очагах эндометриоза, так и в эутопическом эндометрии [8].

Ведущую роль в процессе инвазии при эндометриозе отводят ферментам из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), их активаторам и ингибиторам [13]. ММП играют ключевую роль в ремоделировании тканей в норме и при патологических процессах. Они участвуют в миграции клеток, расщеплении белков внеклеточного матрикса, активации цитокинов, ростовых факторов и адгезивных молекул, формировании их растворимых форм, способствующих усилению или ингибированию биологических эффектов. ММП — члены семейства цинкзависимых эндопептидаз, функционирующих вне клеток. Они секретируются в неактивной форме проэнзимов и активируются во внеклеточном матриксе. Известно более 20 представителей этого семейства, которые на основании доменной структуры и субстратной специфичности можно разделить на пять подсемейств: 1 — коллагеназы (ММП-1, 8, 13); 2 — желатиназы (ММП-2, 9); ММП-2 экспрессируется различными клетками, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, хондроциты, остеобласты, моноциты и различные трансформированные клетки; 3 — стромелизины (ММП-3, 10, 11, 12, 7); ММП-10 экспрессируется фибробластами и эпителиальными клетками, разрушает коллагены IV, V, IX, X типов, протеогликаны, желатин, фибронектин и ламинин. Активность ММП регулируется специфическими ингибиторами — тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Известно 4 члена семейства ТИМП: ТИМП-1, 2, 3 и 4. По структуре и действию они близки друг к другу, но имеют определенную специфичность действия на определенные типы ММП. ТИМП экспрессируются различными клетками и играют важную роль в эмбриогенезе и постнатальном развитии, ангиогенезе, инвазии опухолевых клеток и их метастазировании. Регуляция различными цитокинами активности протеиназ, ответственных за деградацию внутриклеточного матрикса, и контроль синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса — важные меха-

низмы поддержания локального гомеостатического баланса в организме [17, 18].

На процесс инвазии эндометриоидных клеток оказывают влияние активность и экспрессия MMP-2 и MMP-9, изучение которых проводилось в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом. Выявлено, что MMP-2 и 9 повышают инвазивность эндометриоидных клеток путем разрушения базальных мембран, тем самым, возможно, являясь одним из механизмов патогенеза эндометриоза. Отмечено снижение активности MMP в эутопическом эндометрии у женщин, получавших лечение прогестинами. Это может стать ключом к новым подходам в терапии эндометриоза [5].

В последние годы появились отдельные исследования роли в патогенезе эндометриоза фермента ароматазы цитохрома P450 (АЦР450). Принято считать, что он является наиболее важным ферментом в стероидогенезе, превращая циркулирующие в крови андрогены в эстрогены (андростендион и тестостерон в эстрон и эстрадиол). АЦР450 человека — это белок из 503 аминокислотных остатков, который в норме экспрессируется в клетках гранулы яичников, плацентарного синцитиотрофобласта, тестикулярных клетках Лейдига, некоторых клетках головного мозга, лимфоцитах, фибробластах дермы. Обнаружено, что АЦР450 и ее мРНК экспрессируются при эндометриозе в эутопическом эндометрии и эндометриоидных очагах как в пролиферативную, так и секреторную фазы цикла. Такая же патологическая экспрессия в эндометрии этого фермента выявлена при других эстрогензависимых гинекологических заболеваниях — миоме матки и раке эндометрия. Эстрогены, образующиеся под влиянием АЦР450 в цитоплазме стромальных клеток эндометриоидных очагов, оказывают свое влияние путем связывания с ядерными эстрогеновыми рецепторами этих клеток [10, 20].

Характерные для эндометриоза воспаление и инвазия эндометриоидных клеток, которые, по-видимому, обуславливают синдром тазовой боли, во многом объясняются повышенным содержанием в эндометриоидных очагах факторов роста, эстрогенов, MMP и простагландина. Локальная продукция как эстрогенов, так и простагландинов может объяснить активность пролиферативных и воспалительных процес-

сов, характерных для эндометриоидных очагов. Доказательством важной роли экстрагонадной продукции эстрогенов в патогенезе эндометриоза служит возможность рецидива заболевания у некоторых пациенток после успешно выполненной гистерэктомии и овариэктомии, а также в постменопаузе [4].

В последние годы выявлена не только патологическая экспрессия АЦР450 в эндометриоидных очагах, но и установлено, что она индуцирует продукцию одного из ведущих факторов воспаления и боли — простагландина E₂. Подавление выработки АЦР450, вероятно, приведет к уменьшению выраженности синдрома тазовой боли при эндометриозе и замедлит развитие болезни [10].

Обнаружение патологической экспрессии АЦР450 эутопическим эндометрием при эндометриозе показало, что хотя такой эндометрий гистологически сходен с эндометрием здоровых женщин, однако метаболизм эстрогенов в нем существенно отличается. Помимо теоретической важности открытия патологической экспрессии АЦР450, оно имеет большое практическое значение, т. к. может быть использовано для ранней диагностики эстрогензависимых заболеваний матки и разработки новых методов таргетной терапии. Использование ингибиторов ароматазы третьего поколения (анастрозол и летрозол) в лечении эндометриоза у женщин в пре- и постменопаузальном периоде показало достоверное уменьшение выраженности тазовой боли у женщин, получавших лечение ингибиторами ароматазы, и уменьшение размеров ЭО брюшины, подтвержденное лапароскопически [1, 20].

Однако результаты опубликованных исследований противоречивы. В определенной мере это, по-видимому, связано с тем, что изучали и сравнивали наблюдения с различными изменениями эутопического эндометрия, включая гиперпластические, воспалительные, в разные фазы менструального цикла и в постменопаузе, а также разные формы и стадии развития генитального эндометриоза.

Дальнейшее изучение молекулярно-биологических основ эндометриоза даст ключ к пониманию патогенеза и разработке новых эффективных методов диагностики, профилактики и лечения заболевания.

Надійшла до редакції 08.06.2016 р.



Список использованной литературы

1. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Максимова Ю.В., Мурдалова З.Х. Новые патогенетические аспекты распространенного инфилтративного эндометриоза: теории и практика // Проблемы репродукции. — № 4. — 2010. — С. 31-36.
2. Адамян Л.В., Зайратьянц О.В., Сонова М.М., Осипова А.А., Арсланян К.Н., Яроцкая Е.Л., Борзенкова И.П. Роль процессов пролиферации в патогенезе эндометриоза. Проблемы репродукции. Технологии XXI века в гинекологии. Спец. Выпуск. — М., 2008. — С. 82.
3. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. — 416 с.
4. Богуславская Д.В., Lebovic D.I. Эндометриоз и бесплодие // Проблемы репродукции. — № 2. — 2011. — С. 69-74.
5. Борзенкова И.П. Экспрессия матриксных металлопротеиназ в эндометрии при генитальном эндометриозе // XXX Юбилейная итоговая конф. молодых ученых. — 2008. — С. 50-52.
6. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Волков Н.И., Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. — № 6. — 2004. — С. 51-56.
7. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Гаврилова Т.Ю., Гаспарян С.А., Дубинская Е.Д., Адамян Л.В. Про- и ангиогенная активность у больных с ретроцервикальным эндометриозом // Проблемы репродукции. — № 2. — 2005. — С. 75-80.
8. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Дубинская Е.Д. Ангиогенез эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. — № 1. — 2005. — С. 7-13.
9. Савельева Г.М., Соломатина А.А., Михалева Л.М., Пашкова А.В., Воробьева Н.Н. Еще раз о терминологии эндометриозных образований // Акушерство и гинекология. — № 6. — 2005. — С. 33.
10. Сонова М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 52 с.
11. Чайка В.К., Чайка А.В., Носенко Е.Н. и др. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием // Ноулидж. — 2011. — С. 221.
12. Юренева С.В. Эндометриоз — заболевание «вне возраста» (от пубертатного периода до постменопаузы) // Проблемы репродукции. — 2011. — № 4. — С. 67-74.
13. Bruner K.L., Matrisian L.M., Rodgers W.H., Gorstein F., Osteen K.G. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice // J. Clin. Invest. — 2005. — V.99. — P. 2851-2857.
14. Braun D.P., Ding J., Shaheen F., Willey J.C., Rana N. and Dmowski W.P. Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis // Fertility and Sterility. — 2007. — Vol. 87, № 2. — P. 263-268.
15. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C., D'hooghe T., Dunselman G., Greb R., Hummelshoj L., Prentice A., Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // Hum. Reprod. — 2005. — V. 20. — P. 2698-2704.
16. Langendonck A., Donnez J., Defrere S., Dunselman G., Groothuis P.G. Antiangiogenic and vascular-disrupting agents in endometriosis: pitfalls and promises // Human Reproduction. — 2008. — V. 14, № 5. — P. 259-268.
17. Londero A.P., Calcagno A., Grassi T., Marzinotto S., Orsaria M. Survivin, MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2: their impact on survival, implantation, and proliferation of endometriotic tissues // Virchows Arch. — 2012. — V. 461 (5). — P. 589-9.
18. Newby A.C. Matrix metalloproteinases regulate late migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates // Cardiovasc. Res. — 2006 Feb 15. — V. 69 (3). — P. 614-24.
19. Harada T. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment // Springer. — 2014. — P. 477.
20. Harada T., Kaponis A., Iwabe T., Taniguchi F., Makrydimas G., Sofikitis N., Paschopoulos M., Paraskevaidis E. and Terakawa N. Apoptosis in human endometrium and endometriosis // Human Reproduction Update. — 2004. — Vol. 10, № 1. — P. 29-38.
21. Tan O., Ornek T., Seval Y., Sati L. and Arici A. Tenascin is highly expressed in endometriosis and its expression is upregulated by estrogen // Fertility and Sterility. — 2008. — Vol. 89, № 5. — P. 1082-1089.

Opportunities of preclinical diagnosis of endometriosis (literature review)

E.N. Altanets, M.V. Medvedev

Summary

In recent years, the incidence of endometriosis continues to grow. Ongoing basic studies and their results did not improve the efficiency of diagnosis and treatment of endometriosis. It still remains low, due to a lack of clear understanding of the mechanism of development and regulation of the pathological process. This article reviewed the specialized literature to systematize data on pathogenesis and opportunities of early diagnosis of endometriosis. It is confirmed that endometriosis is a separate pathological entity with the development of multiple organ disorders and the syndrome of mutual weights, different localization of endometriotic lesions, characterized by autonomous and invasive growth, changes in molecular and biological cell properties of both ectopic and eutopic endometrium. However, published studied results are controversial. The analysis of the literature led to the conclusion that a more detailed study of molecular and biological foundations of endometriosis will give the key to the understanding of the pathogenesis and development of new effective methods of diagnosis, prevention and treatment of the disease.

Keywords: endometriosis, pathogenesis, diagnosis, treatment.